



TITLE:

Accurate and efficient QM/MM free energy calculation for chemical reactions in condensed phases( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Nakano, Hiroshi

---

CITATION:

Nakano, Hiroshi. Accurate and efficient QM/MM free energy calculation for chemical reactions in condensed phases. 京都大学, 2013, 博士(理学)

ISSUE DATE:

2013-07-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k17812>

RIGHT:

京都大学	博士（理学）	氏名	中農 浩史
論文題目	Accurate and efficient QM/MM free energy calculation for chemical reactions in condensed phases (凝縮相中の化学反応に対する正確かつ効率の良い QM/MM 自由エネルギー計算法の開発)		
(論文内容の要旨)			
<p>化学反応や化学平衡は、気相中と凝縮相中でその機構、速度、及び平衡位置が大きく異なることが少なくない。それは、凝縮相中では、溶媒分子や酵素などの環境を構成する分子との相互作用によって、溶質・基質分子の安定性や電子状態が変化することが原因である。従って、化学的過程のメカニズムの解明のためには、そのような周辺環境の効果を分子レベルから詳細に考慮した定量的な評価・予測が必要不可欠である。溶質分子の自由エネルギー（化学ポテンシャル）はそのための重要な量である。凝縮相中の化学反応を取り扱うことが出来る理論的手法の一つとして、QM/MM 法（quantum mechanical/molecular mechanical 法）が挙げられる。この方法では、反応中心は量子化学（QM）計算により精度よく記述し、それ以外は経験的ポテンシャル関数で構成された分子力場（MM 分子力場）で表すことで、妥当な計算コストで多くの自由度を含む凝縮相を分子レベルで記述することが出来る。しかし、QM/MM 法をそのまま用いて自由エネルギーを求めるためには、計算コストの高い QM 計算を含む分子動力学（MD）シミュレーションによる統計サンプリングを行う必要があり、正確な自由エネルギーの計算が非常に困難である。また、MM 領域に対して用いられる分子力場も、通常は電子分極効果が無視されており、その効果の重要性は明らかになっていない。</p> <p>本論文を構成する研究では、非常に効率の良い自由エネルギーの計算を可能にする平均場 QM/MM 法に基づき、（１）分極可能力場による溶媒の電子分極の効果の検証、及び（２）高精度な QM-MM 間静電相互作用の計算法の開発を行い、従来の手法では困難であった複雑な電子状態を有する凝縮系化学反応の正確な記述に成功した。以下にそれぞれの研究の詳細を述べる。</p> <p>1. 分極可能力場による溶媒の電子分極効果の検証</p> <p>本研究で開発した平均場 QM/MM 法では、変分原理に基づく定式化により、分極可能力場で表された溶媒分子の統計分布が作り出す平均静電ポテンシャルの下で溶質分子の電子状態が決定され、自由エネルギーが計算される。このとき、計算コストの高い QM 計算の回数が QM/MM-MD 計算に比べて非常に少なくて済むため、高精度な QM 法の使用と溶媒分布の十分な統計サンプリングの両立が可能となる。また、溶媒分子の電子分極効果が、溶質分子の電子状態と溶媒分子の統計分布の両方に反映されるため、より正確な溶媒和の記述が可能になる。</p> <p>開発された方法は、まず、溶媒和の影響が大きい <math>S_N2</math> 反応：<math>Cl^- + CH_3Cl \rightarrow ClCH_3 + Cl^-</math> に適用された。溶媒の電子分極効果を考慮することで、実験値との良い一致が見られた。特に、有機溶媒の場合に電子分極の効果が顕著であることを見出した。次に、シクロヘキサン中のリン酸加水分解反応のモデル反応：<math>CH_3OPO_3^{2-} \rightarrow CH_3O^- + PO_3^-</math> に適用した。その結果、溶媒であるシクロヘキサン分子の電子分極効果により、反応の活性化自由エネルギーが大きく上昇することがわかった。シクロヘキサンの比誘電率は小さいものの（<math>\epsilon = 2</math>）、電子分極効果により、大きな溶媒和の効果があることが示された。</p> <p>2. 高精度な QM-MM 間静電相互作用の計算法の開発</p> <p>これまで、平均場 QM/MM 法では、QM 領域の電荷密度を原子上に置いた点電荷で近似することがしばしば行われている。この近似は、MM 領域の MD サンプリング計算などを効率的に行うために行われている。しかしながら、点電荷近似により、電子の空間的拡がりによる</p>			

penetration 効果が無視されるため、QM-MM 間静電相互作用が過大評価され、水中におけるリン酸、窒素原子の非共有電子対、あるいは  $\pi$  共役を含む分子などの計算が不安定になる問題が生じる。

そこで、まず、Slater 関数で表される空間的広がりを持つ電荷分布を導入することにより得られる、取り扱いが容易な解析的 QM-MM 間静電相互作用表式を用いて penetration 効果を記述した。その結果、リン酸などのイオンの安定な計算が可能になり、また、水溶媒の動径分布関数が大きく改善することが示された。

更に、QM 電荷密度の近似を省くために、補間法により QM 電荷密度により与えられる静電ポテンシャルを表す方法を開発した。溶質分子周りの空間上のグリッド点における溶質分子の静電ポテンシャルを計算し、MD サンプリングの際の QM-MM 静電相互作用を、グリッド上の静電ポテンシャルを補間して求めることにより、低コストで高精度な溶媒統計分布のサンプリングを可能にした。本手法は、水中でのリン酸解離反応や加水分解反応に適用され、高い近似精度を用いた QM 計算に基づき、効率的かつ正確な反応自由エネルギー及び溶媒和構造の計算が可能であることが示された。本手法で得られたリン酸イオンの水和構造は、点電荷を用いた MD 計算により得られたものとは大きく異なり、QM 電荷密度の正確な取り扱いの必要性を明らかにした。また、フェニルリン酸の加水分解反応では、500 基底関数の MP2 摂動計算による反応自由エネルギー計算、また、ピロリン酸の加水分解反応では、さらに高精度・高コストの CCSD(T) を用いた計算に成功し、凝縮系化学反応自由エネルギーの高精度計算への道を拓いた。

( 続紙 2 )

(論文審査の結果の要旨)

凝縮系の化学反応機構の理論的理解のためには、正確な溶質分子の電子状態の記述と、複雑な媒質の熱揺らぎの統計性の考慮を両立させる必要がある。近年のハイブリッド QM/MM 法の開発は、この目標に向けて進展しているが、高精度の量子化学と豊富な統計サンプリングは、計算コスト上、相反する要求であり、その解決は困難であった。また、QM-MM 領域間の静電相互作用は、凝縮系化学反応に大きな影響を与えるが、精度の良い、かつ豊富な統計サンプルを可能にする効率的な方法が必要とされている。

本論文では、詳細な QM-MM 間静電相互作用の考察と解析に基づき、それらの問題の解決を与える方法論の開発が述べられている。開発した方法論の基礎となる平均場 QM/MM 法は、上記の計算上の相反する要求である正確な溶質分子の電子状態の記述と、複雑な媒質の熱揺らぎの統計性の考慮の両立を可能にしている。中農氏の開発した手法は、これまでの平均場 QM/MM 法に存在していた精度上の問題を解決し、非常に安定で精度の良い自由エネルギー計算を可能にした。特に、高い効率を保ちつつ正確な QM-MM 間静電相互作用の計算が可能な静電ポテンシャル補間法を開発し、分子間相互作用及び統計サンプリングの統計性の両面で高い精度を持つ計算を可能にした。本論文で述べられているリン酸の解離や加水分解反応の解析は、非常に高精度な計算であり、高い信頼性を有する計算が可能になったことを示している。また、これまで余り調べられてこなかった溶媒分子の電子分極の効果を、微視的な分子的描像に基づいた計算により解析し、有機溶媒に対するその重要性を明らかにした。本研究で得られたこれらの進展は、界面や包接化合物、更には酵素などの生体分子における複雑な媒質環境での高精度な計算への基礎を築いており、今後の大きな発展が期待される。

よって、本論文は博士（理学）の学位論文として価値のあるものと認める。また、平成 25 年 5 月 10 日、論文内容とそれに関連した口頭試問を行った。その結果合格と認めた。

要旨公開可能日： 年 月 日以降